

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Februar 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/07020 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07057
- (22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juli 2000 (22.07.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 35 219.4 27. Juli 1999 (27.07.1999) DE
- (71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).**
- (72) Erfinder: **HAUEL, Norbert; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). PRIEPKE, Henning; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). DAMM, Klaus; Hochmannweg 2, D-88400 Biberach (DE). SCHNAPP, Andreas; Esterbuch 5, D-88400 Biberach (DE).**
- (74) Anwalt: **LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).**
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

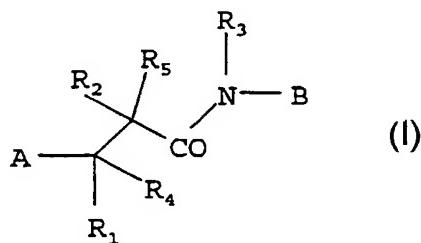
Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOXYLIC ACID AMIDES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE AND PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREAMIDE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to the use of carboxylic acid amides of general formula (I) for inhibiting telomerase, wherein A, B and R₁ to R₅ are defined as per claim 1. The invention also relates to novel carboxylic acid amides of general formula (I) according to claim 2, to methods for the production thereof, to medicaments containing these compounds and to the use and production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft die Verwendung der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel (I), in der A, B und R₁ bis R₅ wie im Anspruch 1 definiert sind, zur Hemmung der Telomerase, neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel (I) gemäss Anspruch 2, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

WO 01/07020 A2

- 1 -

Carbonsäureamide, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel,
deren Verwendung und Herstellung

Die letzte Dekade der onkologischen Forschung ermöglichte erstmals ein molekulares Verständnis der an der Tumorentstehung beteiligten regulatorischen Mechanismen. Wie zum Beispiel die Funktion von Onkogenen, Tumor-Suppressorgen, Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Signal-Transduktionskaskaden, pro- und anti-apoptotischer Gene, bei der Kontrolle von Zellwachstum, Differenzierung, Migration und Zelltod. Diese neuen Erkenntnisse zeigten aber auch, daß Krebs auf molekularer Ebene eine multifaktorielle Krankheit ist, während derer Entstehung Gewebe durch unterschiedliche Mechanismen maligne entarten können. Diese Heterogenität der malignen Zellen wiederum erklärt die klinischen Probleme der Tumortherapie.

Schon im Jahr 1965 wurde durch Hayflick (Hayflick, Exp. Cell Res. 37, 614-636 (1965)) postuliert, daß die begrenzte proliferative Lebensdauer normaler somatischer Zellen, die replikative Seneszenz, als Tumorsuppressor-Mechanismus fungieren kann. Diese Hypothese wurde durch experimentelle Arbeiten unterstützt, die zeigten, daß das Überkommen der replikativen Seneszenz eine Voraussetzung für die maligne Transformation von Zellen ist (Newbold et., al. in Nature, 299, 633-636 (1989); Newbold and Overell in Nature, 304, 648-651 (1983)).

Jedoch ergab sich erst in den letzten Jahren ein Verständnis der molekularen Mechanismen aufgrund derer somatische Zellen den Zustand der replikativen Seneszenz erreichen.

Die Enden eukaryotischer Chromosomen, die Telomere, bestehen aus einfachen repetitiven Sequenzen, deren Integrität essentiell für die Funktion und die Struktur der Chromosomen ist. Jedoch verlieren lineare Chromosomen bei jeder Runde der DNA

- 2 -

Replikation eine bestimmte Länge ihrer Telomere, ein Phänomen das von Watson schon 1972 erkannt wurde (Watson in *Nature New Biol.* 239, 197-201 (1972)). Der kumulative Verlust telomerer DNA über viele Zellteilungen hinweg stellt den Grund des begrenzten replikativen Potentials somatischer Zellen dar, während mehr als 85% aller Tumore des Menschen ein Enzym, die Telomerase, reaktivieren, um den Verlust von Telomeren zu kompensieren und somit immortal werden (siehe Shay und Bacchetti in *European Journal of Cancer*, 33, 787-791 (1997)).

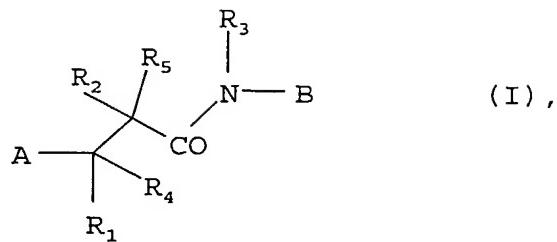
Die Telomerase des Menschen ist ein Ribonukleoprotein (RNP) das sich aus mindestens einer katalytischen Untereinheit (hTERT), sowie einer RNA (hTR) zusammensetzt. Beide Komponenten wurden molekular kloniert und charakterisiert. Biochemisch ist Telomerase eine reverse Transkriptase, die einen Sequenzabschnitt in hTR als Matrize verwendet, um einen Strang der telomeren DNA zu synthetisieren (Morin in *Cell* 59, 521-529 (1989)). Methoden, Telomeraseaktivität zu identifizieren, als auch Methoden für die Diagnose und Therapie replikativer Senenzenz und Immortalität durch Modulation der Telomere und Telomerase wurden beschrieben (Morin in *Cell* 59, 521-529 (1989); Kim et al. in *Science* 266, 2011-2014 (1994))

Inhibitoren von Telomerase können zur Tumor-Therapie verwendet werden, da somatische Zellen, im Gegensatz zu Tumorzellen, nicht von Telomerase abhängig sind.

Ferner wird in der US-Patentschrift Nr. 3,940,422 u.a. die Verbindung trans-3,4-Dimethoxy-zimtsäure-N-antranilsäure-amid beschrieben, welche insbesondere antiallergische Eigenschaften aufweist.

Es wurde nun gefunden, daß die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel

- 3 -



deren Isomere, insbesondere deren trans-Isomere, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, überraschenderweise eine Hemmwirkung auf die Telomerase aufweisen.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe und die vorstehend erwähnten disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Phenylvinylgruppe oder

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführ-

- 5 -

bare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbo-nyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazine-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-gruppe substituiert ist,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkinylgruppe,

durch eine Aminogruppe, durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, in der der Alkylteil jeweils in 2- oder 3-Stellung bezogen auf das Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, durch eine N-Phenylamino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe ersetzt sein kann,

- 6 -

durch eine Aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom

durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Vinyl-, Ethi-nyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Carboxy- oder Tri-fluormethylgruppe oder mit Ausnahme der 2-Stellung bezogen auf das Aminocarbonylstickstoffatom durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylthio-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₅₋₉-Azabicycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

durch eine gegebenenfalls am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkanoyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-pi-perazinogruppe substituierte Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyrrolidino-, Pyrrolino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Carbonylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Sulfonylgruppe,

durch eine Amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-,

- 7 -

Phenylaminocarbonyl-, Phenoxyphenylaminocarbonyl-, Pyridylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist, wobei in vorstehend erwähnten Aminocarbonylgruppen ein vorhandenes Wasserstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

durch eine Dihydro-oxazolyl-, Dihydro-imidazolyl-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino- oder 2-Oxo-hexamethylenimino gruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine durch eine Phenyl-, Hydroxymethyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Ethinylgruppe substituiert sein können, wobei

zusätzlich die vorstehend erwähnten mono- oder disubstituierten Phenylgruppen durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine oder zwei weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert und zwei o-ständige C₁₋₃-Alkoxygruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

insbesondere R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

- 8 -

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyrring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Phenylvinylgruppe oder

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyrring ankondensiert sein kann, wel-

- 9 -

cher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,

durch eine Amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

- 10 -

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Trifluormethyl- oder Furylgruppe substituiert sein können, und

zusätzlich durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

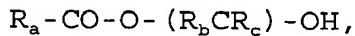
und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Furanylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zusätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder

- 11 -

4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe eine Carboxy-, Hydroxysulfonyl-, Phosphono-, Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonyl-amino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonyl-aminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo ab-spaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acyl-

- 12 -

gruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy-carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_a-CO-O-(R_bCR_c)-O-CO-Gruppe, in der R_a bis R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung der obigen Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I bei der Hemmung der Telomerase und die Herstellung eines entsprechenden Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die neuen Carbonsäureamide der obigen allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche eine Hemmwirkung auf die Telomerase aufweisen, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In den neuen Carbonsäureamiden der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

- 13 -

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe und die vorstehend erwähnten disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß

A keine Phenylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom, durch eine Methyl-, Pentyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Phenylgruppe oder durch zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert ist, wenn

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

- 14 -

und A keine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituiert ist, wenn

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Phenylvinylgruppe oder

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alk-

- 15 -

oxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine durch eine Carboxgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazine-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-gruppe substituiert ist,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkinylgruppe,

durch eine Aminogruppe, durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, in der der Alkylteil jeweils in 2- oder 3-Stellung bezogen auf das Stickstoff-atom durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

- 16 -

durch eine N-Phenylamino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom

durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Vinyl-, Ethinyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe oder mit Ausnahme der 2-Stellung bezogen auf das Aminocarbonylstickstoffatom durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylthio-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₅₋₉-Azabicycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-Gruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

durch eine gegebenenfalls am Aminostickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkanoyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

- 17 -

durch eine Pyrrolidino-, Pyrrolino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Carbonylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Sulfonylgruppe,

durch eine Amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Phenoxyphenylaminocarbonyl-, Pyridylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe, in denen zusätzlich ein vorhandenes Wasserstoffatom einer der vorstehend erwähnten Aminocarbonylgruppen durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

durch eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

durch eine Dihydro-oxazolyl-, Dihydro-imidazolyl-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino- oder 2-Oxo-hexamethyleneiminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine durch eine Phenyl-, Hydroxymethyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Ethinylgruppe substituiert sein können, wobei

zusätzlich die vorstehend erwähnten mono- oder disubstituierten Phenylgruppen durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine oder zwei weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert und zwei o-ständige C₁₋₃-Alkoxygruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

- 18 -

insbesondere R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Tri-fluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß

A keine Phenylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom, durch eine Methyl-, Pentyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Phenylgruppe oder durch zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert ist, wenn

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

und A keine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituiert ist, wenn

- 19 -

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-
Bindung und
B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe
darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe
durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-,
Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-
gruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,
wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei
Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine
gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine ge-
gebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Imino-
gruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder
zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorste-
hend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei be-
nachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein
kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-,
Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-
gruppe substituiert sein kann,

eine Phenylvinylgruppe oder

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom
eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, wel-
cher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alk-
oxygruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten
gleich oder verschieden sein können, und

- 20 -

B eine Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkinylgruppe,

durch eine Amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,

durch eine durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe, welche zu-

- 21 -

sätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-, Trifluormethyl- oder Furylgruppe substituiert sein können, und

zusätzlich durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Furanylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

und die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zusätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Isomere und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

B und R₂ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenylgruppe darstellt, wenn

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine ge-

- 23 -

gebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Imino-gruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorste-hend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei be-nachbare Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy- gruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte neue Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zu-sammen eine Methylenbrücke,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Methoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen substituierte Phenylgruppe, wobei die Substitu-enten gleich oder verschieden sein können, oder

eine C₁₋₃-Alkylphenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit der Maßgabe daß

- 24 -

A keine Phenylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom, durch eine Methyl-, Pentyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Phenylgruppe oder durch zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert ist, wenn

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

und A keine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituiert ist, wenn

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Naphthylgruppe,

eine Tetrahydronaphthylgruppe,

eine Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyridyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und

B eine durch eine Carboxygruppe substituierte Cyclohexyl-, Trimethoxyphenyl-, Methylenedioxyphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

- 25 -

eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, Sulfo-, Tetrazolyl-, Methylsulfonylaminocarbonyl- oder Phenylsulfonylaminocarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxymethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Methylsulfonyloxy-, 2-Dimethylamino-ethoxy-, Carboxy-, Nitro-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,

durch eine Methylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Cyclopentylamino-, Pyrrolidino- oder Piperidino-gruppe substituiert ist,

durch eine Amino-, N-Methyl-amino- oder N-(2-Methoxyethyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom

durch eine C₁₋₇-Alkyl- oder Phenylgruppe,

durch eine Ethylgruppe, die in 1- oder 2-Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert ist,

durch eine C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Methoxy-, Cyano-, Dimethylamino- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

durch eine Acetyl-, Benzoyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, wobei der Aminocarbonylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils zusätzlich durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenoxyphenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

- 26 -

durch eine Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom

durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Pyridyl-, Pyridylmethyl- oder Methoxygruppe,

durch eine Methylgruppe, die durch eine Vinyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₉-Azabicycloalkyl-, Carboxy- oder Imidazolylgruppe oder durch eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Methyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist,

durch eine geradkettige oder verzweigte C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Methylthio-, Amino-, Acetylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-amino-, Carboxy-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl oder Dimethylamino-gruppe substituiert ist,

durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methyl-piperazino-, Amino- oder Methylaminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnte Amino- und Methylaminogruppe jeweils am Aminstickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl-, Acetyl-, Benzoyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

durch eine Dihydro-oxazolyl-, Dihydro-imidazolyl-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino- oder 2-Oxo-hexamethyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe substituierte Imidazolyl- oder 4-Methyl-

- 27 -

imidazolylgruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder Furanylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe, die zusätzlich durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

durch eine durch eine Phenyl-, Hydroxymethyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Ethinylgruppe, wobei

zusätzlich die vorstehend erwähnten mono- oder disubstituierten Phenylgruppen durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine oder zwei weitere Methyl- oder Methoxygruppen substituiert sein können,

insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylengruppe, wenn R₄ und R₅ gleichzeitig jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Trifluormethylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit der Maßgabe, daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome oder C₁₋₄-Alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die

- 28 -

Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenylgruppe darstellt, wenn

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
R₂ ein Wasserstoffatom,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder
R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-
Bindung und
B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe
darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine
Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine Benzothienylgruppe und

B eine Phenyl-, Naphthyl-, Thienyl- oder Pyridinylgruppe, die
jeweils durch eine Carboxygruppe substituiert sind, wobei die
vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Al-
kylsulfonyloxy-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-
oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-
aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-
aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-
aminogruppe,

durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

- 29 -

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe,

durch eine C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, N-(Pyridinylmethyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidinoaminocarbonyl- oder Piperidino-aminocarbonylgruppe und

zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ eine Methylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch zwei Chlor- oder Bromatome oder durch ein Chloratom und ein Bromatom substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, 2-Oxo-chromen- oder Benzothienylgruppe mit der Maßgabe, daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome disubstituiert ist, darstellt, wenn

R₁ eine Methylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

- 30 -

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

und B eine 2-Carboxy-phenyl-, 2-Carboxy-thienyl- oder 2-Carboxy-pyridinylgruppe bedeuten, wobei die vorstehend erwähnte 2-Carboxy-phenylgruppe zusätzlich im Phenylkern

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy- oder Morpholinogruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe,

durch eine C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, N-(Pyridinylmethyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidinoaminocarbonyl- oder Piperidinoaminocarbonylgruppe und

zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom oder durch eine weitere Methoxygruppe substituiert sein kann,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- 31 -

- (1) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
- (2) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid,
- (3) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid,
- (4) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-difluor-phenyl)-amid,
- (5) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluor-phenyl)-amid,
- (6) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid,
- (7) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
- (8) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylamino-phenyl)-amid,
- (9) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxy-phenyl)-amid,
- (10) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-thiophen-4-yl)-amid,
- (11) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid,
- (12) trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,

- 32 -

- (13) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-5-fluor-phenyl]-amid,
- (14) trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
- (15) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-amid,
- (16) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-N,N-dimethylamino-ethyloxy)-phenyl]-amid,
- (17) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-pyridin-3-yl)-amid,
- (18) trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid,
- (19) trans-3-(3-Chlor-4-bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
- (20) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-methyl-phenyl)-amid,
- (21) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-fluor-phenyl)-amid,
- (22) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(propylaminocarbonyl)-phenyl]-amid,
- (23) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(pyrrolidin-1-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid,
- (24) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(pyridin-3-yl-methyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid,

- 33 -

(25) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-chlor-phenyl)-amid

sowie deren Salze.

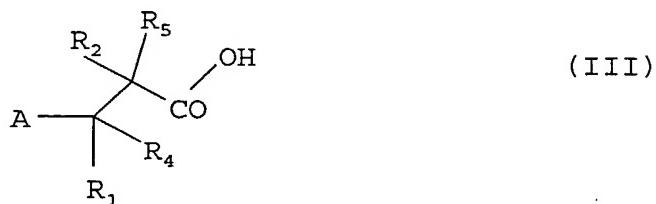
Die Carbonsäureamide der obigen allgemeinen Formel I erhält man beispielsweise nach folgenden an und für sich bekannten Verfahren:

a. Acylierung eines Amins der allgemeinen Formel



in der

R_3 und B wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

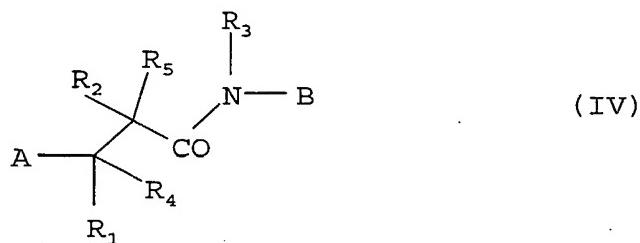
R_1 , R_2 , R_4 , R_5 und A wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate.

Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfinsäure, p-Toluolsulfinsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

b. Zur Herstellung eines Carbonsäureamids der allgemeinen Formel I, das eine Carboxygruppe enthält:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₅, A und B mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß A oder B oder A und B eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthalten, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßiger-

- 35 -

weise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die Überführung einer tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe in eine Carboxygruppe kann auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, durchgeführt werden.

Die Überführung einer Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe in eine Carboxygruppe kann auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Hydroxygruppe enthält, so kann diese mittels eines Sulfonylhalogenids in eine entsprechende Sulfonyloxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, so kann diese mittels Stickstoffwasserstoffsäure in eine entsprechende Tetrazolylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe mit einem basischen Wasserstoffatom enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechend acyierte Verbindung oder in eine entsprechende Pro-Drug-Verbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese in eine Verbindung, die eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält, übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine oder zwei Carboxygruppen enthält, so kann diese mittels Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid in eine Verbindung, die eine oder zwei Hydroxymethylgruppen enthält, übergeführt werden.

- 37 -

Die nachträgliche Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Tetrazolgruppe enthält, wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise bei 120 und 130°C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise die erforderliche Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkaliazid, z.B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt. Die Umsetzung kann auch mit einem anderen Salz oder Derivat der Stickstoffwasserstoffsäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, erfolgen, wobei man dann die gegebenenfalls so erhaltene Tetrazolverbindung aus dem im Reaktionsgemisch enthaltenem Salz durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freisetzt.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung oder die nachträgliche Überführung in eine entsprechende Pro-Drug-Verbindung wird vorzugsweise mit einem entsprechenden Säurehalogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Carboxygruppe in eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe wird vorzugsweise durch Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol oder durch Alkylierung der Carboxygruppe durchgeführt. Hierbei wird die Veresterung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Salzsäure, Schwefelsäure, Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/-Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, und die Alkylierung mit einem entsprechenden Halogenid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Reduktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumtriethylborhydrid in einem Lösungsmittel wie Tetrahydro-

- 39 -

furan zweckmäßigerweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Pal-

- 40 -

ladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind teilweise literaturbekannt, dies können jedoch nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (siehe beispielsweise Fulton et al. in J.chem.Soc. 1939, Seite 200, S.Sano et al. in Chem.Commun. 6, Seite 539 (1997) und D.H.Klaubert et al. in J.Med.Chem. 24, 742-748 (1981)).

- 41 -

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

- 42 -

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, eine Hemmungswirkung auf die Telomerase auf.

Die Hemmungswirkung der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I auf die Telomerase wurde wie folgt untersucht:

Material und Methoden:

1. Herstellung von Kernextrakten aus HeLa Zellen: Die Herstellung von Kernextrakten erfolgte in Anlehnung an Dignam (Dignam et al. in Nucleic Acids Res. 11, 1475-1489 (1983)). Alle Arbeitsschritte wurden bei 4°C durchgeführt, alle Geräte sowie Lösungen waren auf 4°C vorgekühlt. Mindestens 1×10^9 in Suspensionskultur wachsende HeLa-S3 Zellen (ATCC Katalognummer CCL-2.2) wurden durch Zentrifugation für 5 Minuten bei 1000 x g geerntet und einmal mit PBS Puffer gewaschen (140 mM KCl; 2.7 mM KCl; 8.1 mM Na₂HPO₄; 1.5 mM KH₂PO₄). Nach Bestimmen des Zellvolumens wurden die Zellen im 5-fachen Volumen hypotonischen Puffer (10 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 10 mM KCl; 1.5 mM MgCl₂) suspendiert und anschließend für 10 Minuten bei 4°C belassen. Nach Zentrifugation für 5 Minuten bei 1000 x g wurde das Zellpellet im 2-fachen Volumen hypotonischen Puffer in Gegenwart von 1 mM DTE und 1 mM PMSF suspendiert und mit einem Dounce-Homogenisator aufgebrochen. Das Homogenat wurde mit 0.1 Volumen 10-fach Salzpuffer (300 mM HEPES/KOH, pH 7.8; 1.4 M KCl; 30 mM MgCl₂) isotonisch eingestellt. Die Zellkerne wurden mittels Zentrifugation von den Bestandteilen des Zytosplasmas abgetrennt und anschließend im 2-fachen Volumen Kernextraktionspuffer (20 mM HEPES/KOH, pH 7.9; 420 mM KCl; 1.5 mM MgCl₂; 0.2 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 25% Glyzerin) suspendiert. Die Kerne wurden mit einem Dounce-Homogenisator aufgebrochen und für 30 Minuten bei 4°C unter schwachem Röhren inkubiert. Nicht-lösliche Bestandteile wurden durch Zentrifugation für 30 Minuten bei 10.000 UPM (SS-34 Rotor) abgetrennt. Anschließend wurde der Kernextrakt für 4-5 Stunden gegen Puffer AM-100

- 43 -

(20 mM Tris/HCl, pH 7.9; 100 mM KCl; 0.1 mM EDTA; 0.5 mM DTE; 20% Glyzerin) dialysiert. Die erhaltenen Kernextrakte wurden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -80°C gelagert.

2. Telomerase Test: Die Aktivität von Telomerase in Kernextrakten aus HeLa Zellen wurde in Anlehnung an Morin bestimmt (Morin in Cell 59, 521-529 (1989)). Der Kernextrakt (bis zu 20 µl pro Reaktion) wurde in einem Volumen von 40 µl in Gegenwart von 25 mM Tris/HCl pH 8.2, 1.25 mM dATP, 1.25 mM TTP, 6.35 µM dGTP; 15 µCi α-³²P-dGTP (3000 Ci/mmol), 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1.25 mM Spermidin, 0.25 U RNasin, sowie 2.5 µM eines Oligonukleotid-Primers (zum Beispiel TEA-fw [CAT ACT GGC GAG CAG AGT T], oder TTA GGG TTA GGG TTA GGG) für 120 Minuten bei 30°C inkubiert (= Telomerasereaktion). Sollte die Inhibitionskonstante potentieller Telomerase-Inhibitoren bestimmt werden, so wurden diese noch zusätzlich jeweils im Konzentrationsbereich von 1 nM bis 100 µM zur Telomerasereaktion zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zusatz von 50 µl RNase Stop Puffer (10 mM Tris/HCL, pH 8.0; 20 mM EDTA; 0.1 mg/ml RNase A 100 U/ml RNase T1; 1000 cpm eines α-³²P-dGTP markierten, 430 bp DNA-Fragmentes) beendet und für weitere 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Im Reaktionsansatz vorhandene Proteine wurden durch Zusatz von 50 µl Proteinase K Puffer (10 mM Tris/HCL, pH 8.0; 0.5% SDS; 0.3 mg/ml Proteinase K) und einer anschließenden Inkubation für 15 min bei 37°C gespalten. Die DNA wurde durch 2-fache Phenol-Chloroform Extraktion gereinigt und durch Zusatz von 2.4 M Ammoniumacetat; 3 µg tRNA und 750 µl Ethanol gefällt. Anschließend wurde die präzipitierte DNA mit 500 µl 70% Ethanol gewaschen, bei Raumtemperatur getrocknet, in 4 µl Formamid Probenpuffer (80% (V/V) Formamid; 50 mM Tris-Borat, pH 8.3; 1 mM EDTA; 0.1 (w/v) Xylen Cyanol; 0.1% (w/V) Bromphenolblau) aufgenommen und auf einem Sequenzgel (8% Polyacrylamid, 7 M Harnstoff, 1 x TBE Puffer) elektrophoretisch aufgetrennt. Die durch Telomerase in Abwesenheit oder Anwesenheit potentieller Inhibitoren synthetisierte DNA wurde mittels Phospho-Imager Analyse (Molecular Dynamics) identifiziert und quantifiziert und auf diese Weise die Inhi-

- 44 -

bitorkonzentration ermittelt, die die Telomerase-Aktivität zu 50% inhibiert (IC_{50}). Hierbei diente das mit dem RNase Stop Puffer zugesetzte, radioaktiv markierte, DNA Fragment als interne Kontrolle für die Ausbeute.

In der folgenden Tabelle sind beispielhaft die IC_{50} -Werte einiger Inhibitoren aufgeführt:

Beispiel-Nr.	IC_{50} [μM]
10	5.0
17	1.0
18	0.04
28	0.035
29	0.55
31	0.10

Vorstehend wurden folgende Abkürzungen verwendet:

bp	Basenpaare
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DTE	1,4-Dithioerythrit
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
EDTA	Ethylendiamin-tetraessigsäure
EGTA	Ethylenglykol-bis-(2-aminoethyl)-tetraessigsäure
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure
PMSF	Phenylmethansulfonylfluorid
RNase	Ribonuclease
Rnasin®	Ribonuclease-Inhibitor (Promega GmbH, Mannheim)
tRNA	transfer-Ribonucleinsäure
TTP	Thymidintriphosphat
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan
TBE	TRIS-borat-EDTA
UpM	Umdrehungen pro Minute

- 45 -

Auf Grund ihrer biologische Eigenschaften eignen sich die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch eine erhöhte Telomerase-Aktivität gekennzeichnet sind. Das sind z.B. Tumorerkrankungen wie Karzinome, Sarkome sowie Leukämien einschließlich Hautkrebs (z.B. Plattenepithelkarzinom, Basaliom, Melanom), Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Speiseröhrenkarzinom, Kehlkopfkarzinom, Mundhöhlenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Magenkarzinom, Kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom, Bauchspeicheldrüsenkarzinom Leberkarzinom, Brustkarzinom, Uteruskarzinom, Vaginalkarzinom, Ovarialkarzinom, Prostatakarzinom, Hodenkarzinom, Blasenkarzinom, Nierenkarzinom, Wilms Tumor, Retinoblastom, Astrocytom, Oligodendrogiom, Meningiom, Neuroblastom, Myelom, Medulloblastom, Neurofibrosarkom, Thymom, Osteosarkom, Chondrosarkom, Ewing Sarkom, Fibrosarkom, Histiozytom, Dermatofibrosarkom, Synovialom, Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkom, Liposarkom, Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom, chronische myeloische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, akute promyelozytische Leukämie, akute lymphoblastische Leukämie und akute myeloische Leukämie.

Außerdem können die Verbindungen auch zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die eine erhöhte Zellteilungsrate bzw. erhöhte Telomerase-Aktivität aufweisen, wie z.B. epidermale Hyperproliferation (Psoriasis), entzündliche Prozesse (Rheumatoide Arthritis), Erkrankungen des Immunsystems etc.

Die Verbindungen sind auch nützlich zur Behandlung von parasitischen Erkrankungen in Mensch und Tier, wie z.B. Wurm- oder Pilzerkrankungen sowie Erkrankungen, die durch protozoische Pathogene hervorgerufen werden, wie z.B. Zooflagellata (Trypanosoma, Leishmania, Giardia), Rhizopoda (Entamoeba spec.), Sporozoa (Plasmodium spec., Toxoplasma spec.), Ciliata etc.

Hierzu können die Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in Kombination mit anderen pharmakologisch

- 46 -

wirksamen Verbindungen und Therapieformen, die eine Verminderung der Tumogröße erzielen, angewendet und in die üblichen galenischen Anwendungsformen eingearbeitet werden. Diese können beispielsweise in der Tumorthерапие in Monotherapie oder in Kombination mit Bestrahlung, chirurgischen Eingriffen oder anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Paclitaxel, Vinblastin), Zellzyklusinhibitoren (z.B. Flavopyridol), Inhibitoren der Signaltransduktion (z.B. Farnesyltransferase Inhibitoren), mit Nukleinsäure interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Tumorvakzinen, Antikörpern etc. verwendet werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Tagesdosis beträgt hierbei 20 bis 600 mg per os oder intravenös, verteilt auf ein bis viermal täglich. Hierzu lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit den oben erwähnten anderen Wirksubstanzen zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

- 47 -

Beispiel 1

trans-3-Nitrozimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid

965 mg (5.0 mMol) trans-3-Nitrozimtsäure werden in 3 ml Thionylchlorid nach Zugabe von einem Tropfen Dimethylformamid 20 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird bis zur Trockne im Vakuum eingedampft und das so erhaltene Säurechlorid in 10 ml Dioxan gelöst. Diese Lösung wird unter Rühren bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung von 756 mg (5.0 mMol) Anthranilsäuremethylester und 1.5 ml Triethylamin in 10 ml Dioxan getropft. Nach einer Stunde wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in ca. 10 ml Wasser aufgerührt, dann abfiltriert und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Petrolether = 2:1).

Ausbeute: 990 mg (61 % der Theorie),

$C_{17}H_{14}N_2O_5$ (326.32)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Petrolether = 2:1)

R_f -Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 326$

Beispiel 2

trans-3-Nitrozimtsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

500 mg (1.53 mMol) trans-3-Nitrozimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid werden in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 8 ml 2N Natronlauge zwei Stunden lang bei 50°C gerührt. Dann wird das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit ca. 150 ml Wasser verdünnt und unter Rühren auf ca. pH 2.5 eingestellt. Das danach ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit ca. 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 420 mg (88 % der Theorie),

$C_{16}H_{12}N_2O_5$ (312.29)

R_f -Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 311$

- 48 -

Beispiel 3

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-ethoxycarbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 3-Amino-benzoësäure-ethylester.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Cl₂NO₃ (378.27)

R_f-Wert: 0.84 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum: M⁺ = 377/379/381

Beispiel 4

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-ethoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

C₁₇H₁₃Cl₂NO₃ (350.21)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 349/351/353

Beispiel 5

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 4-Aminobenzoësäureethylester.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Cl₂NO₃ (378.27)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum: M⁺ = 377/379/381

- 49 -

Beispiel 6

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-ethoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₁₇H₁₃Cl₂NO₃ (350.21)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 349/351/353

Beispiel 7

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(5-chlor-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid.

Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 2-Amino-4-chlor-benzoësäuremethylester.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

C₁₈H₁₄Cl₃NO₃ (398.69)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum: M⁺ = 397/399/401

Beispiel 8

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(5-chlor-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

C₁₇H₁₂Cl₃NO₃ (384.66)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 383/385/387

- 50 -

Beispiel 9

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure und 2-Amino-benzoësäuremethylester.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

C₁₈H₁₅Cl₂NO₃ (364.23)

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum: M⁺ = 363/365/367

Beispiel 10

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

C₁₇H₁₃Cl₂NO₃ (350.20)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 349/351/353

Beispiel 11

trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(2-carboxy-5-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(5-chlor-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C₂₁H₂₂ClNO₃ (371.86)

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 371/373

- 51 -

Beispiel 12

trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-4-n-Pentylzimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₂₁H₂₃NO₃ (337.42)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 337

Beispiel 13

trans-3-(4-Trifluormethylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Trifluormethylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

C₁₈H₁₄F₃NO₃ (349.32)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 349

Beispiel 14

trans-3-(Biphenyl-4-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Biphenyl-4-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

C₂₃H₁₉NO₃ (357.41)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 357

- 52 -

Beispiel 15

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

C₁₈H₁₅Cl₂NO₃ (364.24)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 363/365/367

Beispiel 16

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Cl₂NO₅ (410.27)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 409/411/413

Beispiel 17

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-methoxy-2-methoxycarbonyl-5-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Cl₂NO₄ (394.26)

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 393/395/397

- 53 -

Beispiel 18

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

C₂₁H₁₇NO₃ (331.38)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 331

Beispiel 19

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(methoxyaminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(methoxyaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

C₂₃H₂₀N₂O₅ (404.42)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 403

(M+Na)⁺ = 427

Beispiel 20

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-brom-2-carboxy-6-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(4-brom-2-methoxycarbonyl-6-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

C₁₈H₁₄BrCl₂NO₃ (443.15)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 441/443/445

- 54 -

Beispiel 21

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-acetylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(2-acetylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

C₂₄H₂₁N₃O₅ (431.45)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 430
(M+Na)⁺ = 454

Beispiel 22

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-pyridin-3-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-pyridin-3-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C₂₇H₂₁N₃O₄ (451.48)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 450

Beispiel 23

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-nitro-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-nitro-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₅ (395.21)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 394/396/398

- 55 -

Beispiel 24

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-naphth-2-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(3-methoxycarbonyl-naphth-2-yl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

$C_{21}H_{15}Cl_2NO_3$ (400.27)

R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 399/401/403$

Beispiel 25

trans-4-Chlorzimtsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-4-Chlorzimtsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$C_{16}H_{12}ClNO_3$ (301.73)

R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 301/303$

Beispiel 26

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-jod-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-jod-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

$C_{17}H_{12}Cl_2INO_3$ (476.11)

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 475/477/479$

- 56 -

Beispiel 27

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-chlor-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

C₁₇H₁₂Cl₃NO₃ (384.66)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 383/385/387

Beispiel 28

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₂₃H₂₁NO₅ (391.43)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 391

Beispiel 29

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-chlor-phenyl)-amid und Na-tronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

C₂₁H₁₆ClNO₃ (365.82)

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 365/367

- 57 -

Beispiel 30

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-methoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₄ (361.40)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 361

Beispiel 31

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

577 mg (2.5 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, werden bei Raumtemperatur langsam unter Rühren in eine Lösung von 388 mg (2.5 mMol) 2-Amino-5-fluor-benzoësäure und 303 mg Triethylamin in 20 ml Tetrahydrofuran getropft. Es wird weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 bis 2 % Ethanol).

Ausbeute: 180 mg (21 % der Theorie),

C₂₁H₁₆FNO₃ (349.37)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 349

Beispiel 32

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-naphth-2-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-methoxycarbonyl-naphth-2-yl)-amid und Natronlauge in Methanol.

- 58 -

Ausbeute: 50 % der Theorie,

$C_{25}H_{19}NO_3$ (381.44)

R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 381

Beispiel 33

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-chlor-phenyl)-amid und Natriumlauge in Methanol.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}ClNO_3$ (365.82)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 365/367

Beispiel 34

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-methyl-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345.40)

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 345

Beispiel 35

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-acetyl-amino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-acetylamino-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

- 59 -

$C_{23}H_{20}N_2O_4$ (388.43)

R_f -Wert: 0.14 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 388

Beispiel 36

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-brom-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-brom-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}BrNO_3$ (410.28)

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 409/411

$(M-H)^-$ = 408/410

Beispiel 37

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-pyridin-2-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Aminonicotinsäure in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und N,N'-Dimethyl-imidazolidinon unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

$C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.36)

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 332

Beispiel 38

trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-pent-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-pent-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

- 60 -

Ausbeute: 12 % der Theorie,

C₂₀H₁₉Cl₂NO₅ (424.29)

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 423/425/427

Beispiel 39

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-difluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4,5-difluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

C₂₁H₁₅F₂NO₃ (367.36)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 367

Beispiel 40

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-3-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-6-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

C₂₁H₁₆FNO₃ (349.37)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Essigester)

Massenspektrum: M⁺ = 349

Beispiel 41

trans-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

- 61 -

$C_{22}H_{18}FNO_4$ (379.39)

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 379

Beispiel 42

trans-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(6-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

$C_{24}H_{23}NO_6$ (421.46)

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 421

Beispiel 43

trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

$C_{19}H_{14}FNO_4$ (339.33)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 339

Beispiel 44

trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Benzofuran-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-phenyl-2-methoxycarbonyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

$C_{21}H_{19}NO_6$ (381.39)

R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 381

Beispiel 45

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-(tetrazol-5-yl)-phenyl]-amid

a) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-cyanophenyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-benzonitril in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}N_2O$ (312.38)

R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-(tetrazol-5-yl)-phenyl]-amid

312 mg (1.0 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-cyanophenyl)-amid werden zusammen mit 0.98 g (15 mMol) Natriumazid und 0.8 Ammoniumchlorid in 20 ml Dimethylformamid 16 Stunden lang bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen in ca. 300 ml Wasser eingerührt und diese Lösung mit Natriumchlorid gesättigt. Das dabei auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit ca. 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 300 mg (84 % der Theorie),

$C_{21}H_{17}N_5O$ (355.41)

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 355

- 63 -

Beispiel 46

trans-3-(6,7,8,9-Tetrahydro-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6,7,8,9-Tetrahydro-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluorbenzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.
Ausbeute: 16 % der Theorie,

$C_{21}H_{20}FNO_3$ (353.40)

R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 353

Beispiel 47

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349.37)

R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 349

Beispiel 48

trans-3-(3-Bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3-Bromphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

$C_{17}H_{13}BrFNO_3$ (378.20)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 377/379

- 64 -

Beispiel 49

trans-3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

$C_{19}H_{18}FNO_3$ (327.36)

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 327$

Beispiel 50

trans-3-(3-Pyridyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3-Pyridyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

$C_{16}H_{13}FN_2O_3$ (300.29)

R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 299$

Beispiel 51

trans-3-(4-Bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(4-Bromphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

$C_{17}H_{13}BrFNO_3$ (378.20)

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 377/379$

- 65 -

Beispiel 52

trans-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

C₁₉H₁₈FNO₃ (327.36)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 327

Beispiel 53

trans-3-(Naphth-1-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-1-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 24% der Theorie,

C₂₁H₁₆FNO₃ (349.37)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 349

Beispiel 54

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

C₂₃H₂₁NO₅ (391.43)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 391

- 66 -

Beispiel 55

trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

$C_{23}H_{24}FNO_3$ (381.45)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 381

Beispiel 56

trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-phenyl-2-methoxycarbonyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

$C_{25}H_{29}NO_5$ (423.50)

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 423

Beispiel 57

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-methyl-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und N-Methyl-antranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345.40)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 345

- 67 -

Beispiel 58

trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

C₂₀H₁₄FNO₃ (335.34)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 335

Beispiel 59

trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natriumlauge in Methanol.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₅ (377.40)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 377

Beispiel 60

trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

a) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäureethylester

6.73 g (30 mMol) Phosphonoessigsäuretriethylester werden in 60 ml Dimethylformamid gelöst, dann 3.37 g (30 mMol) Kalium-tert.butylat hinzugefügt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4.39 g (30 mMol) 4-Methylindan hinzugegeben und weitere zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 200 ml Wasser gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit Essigester extrahiert.

- 68 -

Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Petrolether mit 2 % Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 1.7 g (26 % der Theorie),

C₁₄H₁₆O₂ (216.28)

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäureethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

C₁₂H₁₂O₂ (188.23)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

c) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäurechlorid

941 mg (5 mMol) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure werden in 10 ml Thionylchlorid nach Zusatz von einem Tropfen Dimethylformamid 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Danach wird zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Säurechlorid roh weiter umgesetzt.

d) trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

C₁₉H₁₆FNO₃ (325.35)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 325

- 69 -

Beispiel 61

trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-(4-Methyl-indan-1-yliden)-essigsäure-N-(4,5-dimethoxy-phenyl-2-methoxy-carbonyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

C₂₁H₂₁NO₅ (367.41)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 367

Beispiel 62

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

C₂₁H₁₆FNO₃ (349.37)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 349

Beispiel 63

trans-3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

C₁₉H₁₈FNO₅ (359.36)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 359

- 70 -

Beispiel 64

trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

C₂₁H₂₂FNO₃ (355.42)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 355

Beispiel 65

trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Isobutyl-phenyl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

C₂₃H₂₇NO₅ (397.48)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 397

Beispiel 66

trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

C₁₉H₁₄FNO₃S (355.40)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 355

- 71 -

Beispiel 67

trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Benzthiophen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

C₂₁H₁₉NO₅S (397.46)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 397

Beispiel 68

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

C₂₃H₂₁NO₄ (375.43)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 375

Beispiel 69

trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

a) trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 60a aus Phosphonoessigsäuretriethylester und 5,7-Dimethyl-1-tetralon.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

C₁₆H₂₀O₂ (244.34)

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 19:1)

- 72 -

b) trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-
essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäureethylester und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

$C_{14}H_{16}O_2$ (216.28)

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

c) trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-
essigsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 60c aus trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäure und Thionylchlorid.

$C_{14}H_{15}ClO$ (234.73)

d) trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-
essigsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(5,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-yliden)-essigsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

$C_{21}H_{20}FNO_3$ (353.40)

R_f -Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 353$

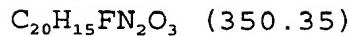
Beispiel 70

trans-3-(Chinolin-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Chinolin-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

- 73 -



R_f -Wert: 0.14 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 350$

$(M+H)^+ = 351$

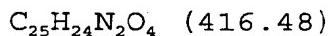
$(M-H)^- = 349$

Beispiel 71

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

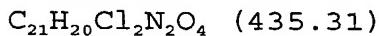
Massenspektrum: $M^+ = 416$

Beispiel 72

trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 73 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 434/436$

$(M+H)^+ = 435/437$

$(M-H)^- = 433/435$

- 74 -

Beispiel 73

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₃ (345.40)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 345

(M+H)⁺ = 346

(M-H)⁻ = 344

Beispiel 74

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

C₂₂H₁₈FNO₃ (363.39)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 363

Beispiel 75

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

C₂₂H₁₈FNO₃ (363.39)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 363

Beispiel 76

trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(6-Methyl-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4,5-dimethoxy-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

$C_{24}H_{23}NO_5$ (405.45)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 405

$(M+Na)^+$ = 428

$(M-H)^-$ = 404

Beispiel 77

trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-dimethylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

$C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_3$ (393.27)

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 392/394

$(M+H)^+$ = 393/395

$(M-H)^-$ = 391/393

Beispiel 78

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-dimethylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

- 76 -



R_f -Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 374

$(M-H)^-$ = 373

Beispiel 79

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(n-pentyl)-N-(3-carboxy-4-amino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(n-pentyl)-N-(3-ethoxycarbonyl-4-amino-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 416

$(M+H)^+$ = 417

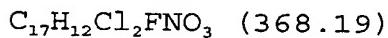
$(M-H)^-$ = 415

Beispiel 80

trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 16 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 367/369/371

- 77 -

Beispiel 81

trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(2,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Cl₂NO₅ (410.26)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 409/411/413

Beispiel 82

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

C₂₂H₁₈FNO₃ (363.39)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 363

(M-H)⁻ = 362

Beispiel 83

cis-2-Fluor-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus cis-2-Fluor-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 9 % der Theorie,

C₂₁H₁₅F₂NO₃ (367.36)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 78 -

Massenspektrum: M^+ = 367
 $(M+H)^+$ = 368
 $(M-H)^-$ = 366

Beispiel 84

trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-Methyl-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

$C_{24}H_{23}NO_5$ (405.45)

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 406
 $(M+Na)^+$ = 428
 $(M-H)^-$ = 404

Beispiel 85

trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}FNO_4$ (365.36)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 365
 $(M-H)^-$ = 364

- 79 -

Beispiel 86

trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-Methoxy-3-(naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

C₂₃H₂₁NO₆ (407.43)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 407
(M-H)⁻ = 406

Beispiel 87

trans-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(cis-2-carboxy-cyclohexyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(cis-2-ethoxycarbonyl-cyclohexyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

C₂₁H₂₃NO₃ (337.42)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 337
(M+Na)⁺ = 360
(M-H)⁻ = 336

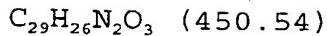
Beispiel 88

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-benzyl-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-benzyl-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

- 80 -



R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 450$

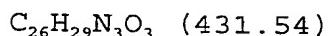
$(M-H)^- = 449$

Beispiel 89

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-[N-methyl-N-(2-(N',N'-dimethylamino)-ethyl)-aminol-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-[N-methyl-N-(2-(N',N'-dimethylamino)-ethyl)-amino]-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $M^+ = 431$

$(M+\text{H})^+ = 432$

$(M+\text{Na})^+ = 454$

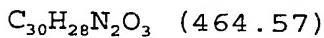
$(M-\text{H})^- = 430$

Beispiel 90

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(2-phenylethyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(2-phenylethyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 49 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $M^+ = 464$

$(M-\text{H})^- = 463$

- 81 -

Beispiel 91

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-n-heptyl-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-n-heptyl-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

C₂₉H₃₄N₂O₃ (458.61)

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 458

(M+H)⁺ = 459

(M+Na)⁺ = 481

(M-H)⁻ = 457

Beispiel 92

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(3-pyridylmethyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(3-pyridylmethyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₈H₂₅N₃O₃ (451.53)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 451

(M+H)⁺ = 452

(M-H)⁻ = 450

Beispiel 93

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(2-(pyrid-2-yl)-ethyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(2-(pyrid-2-yl)-ethyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

- 82 -

$C_{29}H_{27}N_3O_3$ (465.56)

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 465

$(M+H)^+$ = 466

$(M-H)^-$ = 464

Beispiel 94

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N-methyl-N-(3-(N',N'-dimethylamino)-propyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N-methyl-N-(3-(N',N'-dimethylamino)-propyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$C_{27}H_{31}N_3O_3$ (445.57)

R_f -Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 445

$(M+H)^+$ = 446

$(M+Na)^+$ = 468

Beispiel 95

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-nitro-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-nitro-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}N_2O_5$ (376.37)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 376

$(M-H)^-$ = 375

- 83 -

Beispiel 96

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-methansulfonylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-methansulfonylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

C₂₂H₂₀N₂O₅S (424.48)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 424

(M-H)⁻ = 423

Beispiel 97

5-Phenyl-penta-2,4-diensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus 5-Phenyl-penta-2,4-dien-säurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

C₁₈H₁₄FNO₃ (311.32)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 311

(M-H)⁻ = 310

Beispiel 98

trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

C₁₇H₁₂Cl₂FNO₃ (368.19)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 366/368/370

Beispiel 99

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(2-methoxyethyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(2-methoxyethyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₂₅H₂₆N₂O₄ (418.50)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 418

(M+H)⁺ = 419

(M+Na)⁺ = 441

(M-H)⁻ = 417

Beispiel 100

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-benzolsulfonylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-benzolsulfonylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

C₂₇H₂₂N₂O₅S (486.55)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 486

(M-H)⁻ = 485

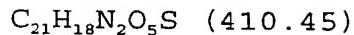
Beispiel 101

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-aminosulfonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-aminosulfonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

- 85 -



R_f -Wert: 0.11 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

Massenspektrum: M^+ = 410

$(M-H)^- = 409$

Beispiel 102

3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-carboxy-5-acetylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-acetylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 46 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

Massenspektrum: M^+ = 390

$(M+\text{Na})^+ = 413$

$(M-\text{H})^- = 389$

Beispiel 103

3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-carboxy-5-benzoylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-benzoylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 452

$(M+\text{Na})^+ = 475$

$(M-\text{H})^- = 451$

- 86 -

Beispiel 104

trans-3-(Chinolin-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Chinolin-3-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

C₂₀H₁₅FN₂O₃ (350.35)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 373

(M-H)⁻ = 349

Beispiel 105

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2,5-dicarboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2,5-dimethoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

C₂₂H₁₇NO₅ (375.38)

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 375

(M-H)⁻ = 374

Beispiel 106

trans-3-(1-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(1-Methoxy-naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₄ (361.40)

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 87 -

Massenspektrum: M^+ = 361
 $(M+Na)^+$ = 384
 $(M-H)^-$ = 360

Beispiel 107

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-thiophen-3-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-thiophen-3-yl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

$C_{19}H_{15}NO_3S$ (337.40)

R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 337
 $(M+Na)^+$ = 360
 $(M-H)^-$ = 336

Beispiel 108

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(2-cyanoethyl)-amino)-phenyll]-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-(N-methyl-N-(2-cyanoethyl)-amino)-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

$C_{25}H_{23}N_3O_3$ (413.48)

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 413
 $(M+Na)^+$ = 436
 $(M-H)^-$ = 412

Beispiel 109

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 5-Hydroxy-antrhanilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

C₂₁H₁₇NO₄ (347.37)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 347

(M+Na)⁺ = 370

(M-H)⁻ = 346

Beispiel 110

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-sulfo-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-benzolsulfonsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

C₂₀H₁₇NO₄S (367.43)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 367

(M-H)⁻ = 366

Beispiel 111

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-thiophen-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-methoxycarbonyl-thiophen-4-yl)-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

C₁₉H₁₅NO₃S (337.40)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 89 -

Massenspektrum: M^+ = 337
 $(M+Na)^+$ = 360
 $(M-H)^-$ = 336

Beispiel 112

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(4-cyanobutyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-cyanobutyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441.54)

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 441
 $(M-H)^-$ = 440

Beispiel 113

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-amino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-amino-phenyl)-amid und Na-tronlauge in Methanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346.39)

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 346
 $(M-H)^-$ = 345

Beispiel 114

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(4-(tetrazol-5-yl)-butyl)-amino)-phenyl]-amid

a) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-(tetrazol-5-yl)-butyl)-amino)-phenyl]-amid

Eine Lösung von 3.90 g (8.3 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-cyanobutyl)-amino)-phenyl]-amid, 9.75 g (150 mMol) Natriumazid und 8.02 g (150 mMol) Ammoniumchlorid in 70 ml Dimethylformamid wird sechs Stunden bei 130°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Reaktionsansatz mit ca. 150 ml Wasser verdünnt, dann mit Essigester extrahiert. Das aus dem Extrakt gewonnene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 bis 5 % Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 2.30 g (54 % der Theorie),

$C_{29}H_{32}N_6O_3$ (512.62)

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 512$

$(M-H)^- = 511$

b) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N'-methyl-N'-(4-(tetrazol-5-yl)-butyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N'-methyl-N'-(4-(tetrazol-5-yl)-butyl)-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$ (484.56)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 483$

- 91 -

Beispiel 115

trans-3-(1-Brom-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(1-Brom-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$C_{20}H_{14}BrNO_3$ (396.24)

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

Massenspektrum: M^+ = 395/397

$(M-H)^-$ = 394/396

Beispiel 116

trans-3-(3,4-Difluorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Difluorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

$C_{17}H_{13}F_2NO_3$ (317.30)

R_f -Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 317

$(M-H)^-$ = 316

Beispiel 117

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(2-ethyl-4-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

$C_{27}H_{25}N_3O_3$ (439.52)

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 92 -

Massenspektrum: M^+ = 439
 $(M-H)^-$ = 438

Beispiel 118

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

$C_{24}H_{19}N_3O_3$ (397.44)

R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 397
 $(M+H)^+$ = 398
 $(M-H)^-$ = 396

Beispiel 119

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

a) 2-Nitro-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethyl-ester

Eine Lösung von 2.84 g (10 mMol) 3-Methoxycarbonyl-4-nitro-phenylhydrazin, 1.0 g (10 mMol) Acetylaceton und 3.0 ml Triethylamin in 40 ml Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand in ca. 50 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und erneut eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 1.50 g (55 % der Theorie),

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275.27)

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M+Na)^+$ = 298

- 93 -

b) 2-Amino-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethylester

Hergestellt durch katalytische Reduktion (Palladium, 10%ig auf Kohle) von 2-Nitro-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethylester in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₁₃H₁₅N₃O₂ (245.28)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

c) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-benzoësäuremethylester

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C₂₇H₂₅N₃O₃ (439.52)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 439

d) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₂₆H₂₃N₃O₃ (425.49)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 425

(M-H)⁻ = 424

Beispiel 120

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3-methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 119 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3-methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{31}H_{25}N_3O_3$ (487.56)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 487

$(M-H)^-$ = 486

Beispiel 121

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3-trifluormethyl-5-(furan-1-yl)-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 119 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3-trifluormethyl-5-(furan-1-yl)-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

$C_{29}H_{20}F_3N_3O_4$ (531.50)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 531

$(M-H)^-$ = 530

Beispiel 122

trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-acrylsäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

$C_{19}H_{13}NO_5$ (335.31)

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 95 -

Massenspektrum: M^+ = 335
 $(M-H)^-$ = 334

Beispiel 123

trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-but-2-ensäurechlorid und Anthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

$C_{20}H_{15}NO_5$ (349.35)

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 349

$(M+Na)^+$ = 372

$(M-H)^-$ = 348

Beispiel 124

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(3-methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 119 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(3-methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

$C_{29}H_{29}N_3O_3$ (467.57)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 466

Beispiel 125

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-1H-pyrazol-4-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 4-Amino-1H-pyrazol-3-carbonsäure in Dimethylformamid unter Zusatz von Pyridin.

- 96 -

Ausbeute: 19 % der Theorie,

C₁₈H₁₅N₃O₃ (321.34)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 321

(M-H)⁻ = 320

Beispiel 126

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-benzolsulfonylamino-carbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Benzolsulfonylaminocarbonyl-anilin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Pyridin.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

C₂₇H₂₂N₂O₄S (470.55)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 470

(M-H)⁻ = 469

Beispiel 127

trans-3-(3-Methyl-benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3-Methyl-benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C₂₀H₁₇NO₃S (351.43)

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M⁺ = 351

(M-H)⁻ = 350

- 97 -

Beispiel 128

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methansulfonylamino-carbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 126 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Methansulfonylaminocarbonyl-anilin in Tetrhydrofuran unter Zusatz von Pyridin.

Ausbeute: 68% der Theorie,

C₂₂H₂₀N₂O₄S (408.48)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 408

(M+Na)⁺ = 431

(M-H)⁻ = 407

Beispiel 129

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-phenyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(2-phenyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

C₃₀H₂₃N₃O₃ (473.54)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 474

(M+Na)⁺ = 496

(M-H)⁻ = 472

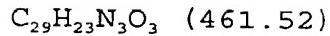
Beispiel 130

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-methyl-benzimidazol-1-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(2-methyl-benzimidazol-1-yl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

- 98 -



R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 462

$(M+\text{Na})^+$ = 484

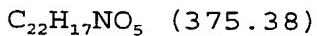
$(M-\text{H})^-$ = 460

Beispiel 131

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2,3-dicarboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2,3-dimethoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M+\text{Na})^+$ = 398

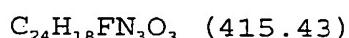
$(M-\text{H})^-$ = 374

Beispiel 132

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-5-fluor-phenyll]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(imidazol-1-yl)-5-fluor-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 62 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: M^+ = 415

$(M-\text{H})^-$ = 414

- 99 -

Beispiel 133

trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

C₁₉H₁₅NO₃S (337.40)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M+Na)⁺ = 360

(M-H)⁻ = 336

Beispiel 134

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-amid

In eine Lösung von 0.21g (0.605 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxy-phenyl)-amid in 15 ml 1N Natronlauge wurden unter Rühren bei Raumtemperatur langsam 0.5 ml (4.37 mMol) Methansulfonylchlorid zugetropft, wobei die Lösung durch Zugabe von Natronlauge stets alkalisch gehalten wurde. Nach vollständiger Umsetzung wurde mit 2N Salzsäure angesäuert, dann dreimal mit je 20 ml Essigester extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2 bis 3% Ethanol).

Ausbeute: 35 % der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₆S (425.46)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 425

(M-H)⁻ = 424

- 100 -

Beispiel 135

trans-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{20}H_{14}FNO_3$ (335.34)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 336

$(M+Na)^+$ = 358

$(M-H)^-$ = 334

Beispiel 136

trans-2-Methyl-3-(6-fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-2-Methyl-3-(6-fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349.37)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 349

$(M-H)^-$ = 348

Beispiel 137

trans-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(6-Fluor-naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 4-Fluoranthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Pyridin.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

$C_{20}H_{13}F_2NO_3$ (353.32)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 101 -

Massenspektrum: M^+ = 353
 $(M-H)^-$ = 352

Beispiel 138

trans-2-Methyl-3-(6-fluor-naphth-2-yl)-acrylsäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-2-Methyl-3-(6-fluor-naphth-2-yl)-acrylsäurechlorid und 4-Fluoranthranilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Pyridin.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

$C_{21}H_{15}F_2NO_3$ (367.36)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 367
 $(M-H)^-$ = 366

Beispiel 139

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-N,N-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(2-N,N-dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

$C_{25}H_{26}N_2O_4$ (418.50)

Massenspektrum: M^+ = 418
 $(M-H)^-$ = 417

Beispiel 140

3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-(Naphth-2-yl)-butansäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

$C_{21}H_{19}NO_3$ (333.39)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 102 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 334$
 $(M+Na)^+ = 456$
 $(M-H)^- = 332$

Beispiel 141

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-methylen-dioxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-methylendioxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 95% der Theorie,

$C_{22}H_{17}NO_5$ (375.38)

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 374$

Beispiel 142

trans-3-(Naphth-2-yl)-cyclopropancarbonsäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-cyclopropancarbonsäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Na-tronlauge in Methanol.

Ausbeute: 59% der Theorie

$C_{21}H_{17}NO_3$ (331.38)

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 330$

Beispiel 143

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-jod-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 4-Jod-anthraniilsäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 32% der Theorie,

$C_{21}H_{16}INO_3$ (457.27)

- 103 -

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 456$

Beispiel 144

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-pyridin-3-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-methoxycarbonyl-pyridin-3-yl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

$C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.36)

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M+Na)^+ = 355$

$(M-H)^- = 331$

Beispiel 145

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(morpholin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(morpholin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{26}H_{24}N_2O_5$ (444.49)

R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 444$

$(M-H)^- = 443$

$(M+Na)^+ = 467$

Beispiel 146

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-ethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-ethyl-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

- 104 -

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₂O₄ (416.48)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 416

(M-H)⁻ = 415

Beispiel 147

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(piperidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie

C₂₇H₂₆N₂O₄ (442.51)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 442

(M-H)⁻ = 441

Beispiel 148

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₂₆H₂₄N₂O₄ (428.49)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 427

(M+Na)⁺ = 451

- 105 -

Beispiel 149

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-isopropyl-N-methyl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-isopropyl-N-methyl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie

$C_{26}H_{26}N_2O_4$ (430.50)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 429

$(M+Na)^+$ = 453

Beispiel 150

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_3O_4$ (457.53)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M^+ = 457

$(M-H)^-$ = 456

$(M+Na)^+$ = 480

Beispiel 151

trans-3-(Naphth-2-yl)-4,4,4-trifluor-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-4,4,4-trifluor-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{21}H_{14}F_3NO_3$ (385.34)

- 106 -

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 384$

$(M+Na)^+ = 408$

Beispiel 152

trans-3-(3,4-Dibromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-3-(3,4-Dibromphenyl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Aminobenzoësäure in Dimethylformamid.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

$C_{17}H_{13}Br_2NO_3$ (439.10)

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 438$

Beispiel 153

trans-3-(4-Ethinylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Trimethylsilyl-ethinylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305.34)

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 304$

Beispiel 154

trans-3-(3-Ethinylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3-Trimethylsilyl-ethinylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305.34)

- 107 -

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 304

Beispiel 155

trans-3-(3,4-Dibromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dibromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol/Dichlormethan.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Br₂NO₅ (499.16)

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 497/499/501 (Bromisotope)

Beispiel 156

trans-3-(3,4-Dibromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,4-Dibromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol/Dichlormethan.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Br₂NO₄ (483.15)

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: M⁺ = 481/83/85 (Bromisotope)

Beispiel 157

trans-3-(3,5-Dibrom-4-ethylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3,5-Dibrom-4-ethylphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

C₁₉H₁₇Br₂NO₃ (467.16)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 108 -

Massenspektrum: $M^+ = 465/67/69$ (Bromisotope)

Beispiel 158

trans-3-(3-Brom-4-chlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3-Brom-4-chlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

$C_{17}H_{13}BrClNO_3$ (394.65)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 392/94/96$ (Chlor-Bromisotope)

Beispiel 159

trans-3-(3-Chlor-4-bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3-Chlor-4-bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

$C_{17}H_{13}BrClNO_3$ (394.65)

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 392/94/96$ (Chlor-Bromisotope)

Beispiel 160

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-6-methyl-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{22}H_{19}NO_3$ (345.41)

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 344$

- 109 -

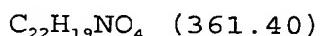
$$(M+Na)^+ = 368$$

Beispiel 161

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-methoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-6-methoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,



R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 360

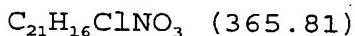
$$(M+Na)^+ = 384$$

Beispiel 162

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-chlor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-6-chlor-phenyl)-amid und Na-tronlauge in Methanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie,



R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 364/366 (Chlorisotope)

Beispiel 163

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methyl-amino-phenyl)-amid-trifluoracetat

650 mg (1.4 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-phenyl)]-amid werden in 10 ml Dichlormethan und 2 ml Trifluoressigsäure 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kiesel-

- 110 -

gel (Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 bis 5 % Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

$C_{22}H_{20}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (360.42/474.44)

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 359$

$M^+ = 360$

Beispiel 164

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(bis-2-methoxy-ethyl-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-4-(bis-2-methoxy-ethyl-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

$C_{27}H_{30}N_2O_5$ (462.55)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$

Beispiel 165

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5,6-trimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5,6-trimethoxy-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

$C_{24}H_{23}NO_6$ (421.45)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 420$

- 111 -

Beispiel 166

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-amino-phenyl)-amid-trifluoracetat

Hergestellt analog Beispiel 163 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-tert.butoxycarbonylamino-phenyl)-amid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

$C_{21}H_{18}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (346.39/460.413)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 345$

Beispiel 167

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-benzolsulfonylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-benzolsulfonylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{27}H_{22}N_2O_5S$ (486.55)

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 485$

Beispiel 168

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-fluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-3-fluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}FNO_3$ (349.36)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 348$

- 112 -

Beispiel 169

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methansulfonylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-ethoxycarbonyl-4-methansulfonylamino-phenyl)-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₂₂H₂₀N₂O₅S (424.48)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 423

(M+Na)⁺ = 447

Beispiel 170

trans-3-(3-Brom-4-chlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3-Brom-4-chlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Kalilauge in Methanol/Dichlormethan.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

C₁₉H₁₇BrClNO₅ (454.70)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 452/54/56 (Brom-Chlorisotope)

Beispiel 171

trans-3-(3-Chlor-4-bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(3-Chlor-4-bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

C₁₉H₁₇BrClNO₅ (454.70)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 452/54/56 (Brom-Chlorisotope)

- 113 -

Beispiel 172

trans-3-(4-Iodphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxyphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(4-Iodphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonylphenyl)-amid und Natronlauge in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

C₁₇H₁₄INO₃ (407.21)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 406

Beispiel 173

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-methyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4-methyl-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 4 % der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₃ (345.40)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 344

Beispiel 174

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,6-difluor-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-3,5-difluor-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 8 % der Theorie,

C₂₁H₁₅F₂NO₃ (367.35)

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 366

- 114 -

Beispiel 175

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(isopropylaminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(isopropylaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 5 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416.48)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:9)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 415$

$(M+H)^+ = 417$

$(M+Na)^+ = 439$

$M^+ = 416$

Beispiel 176

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(ethylaminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(ethylaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

$C_{24}H_{22}N_2O_4$ (402.45)

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 401$

$(M+Na)^+ = 425$

Beispiel 177

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-nitro-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-4-nitro-phenyl)-amid und Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

$C_{21}H_{16}N_2O_5$ (376.37)

- 115 -

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 375

Beispiel 178

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(propylaminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(propylaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₂O₄ (416.41)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 415

Beispiel 179

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2,5-bis-hydroxymethyl-phenyl)-amid

1.0 g (2.5 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2,5-bis-methoxycarbonyl-phenyl)-amid werden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei -70°C werden 10 ml (10 mMol) Lithium-triethylborhydrid (1 molar in Tetrahydrofuran) zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Danach werden 100 ml Wasser zugetropft und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Petrolether/Essigester = 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

C₂₂H₂₁NO₃ (347.41)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:6)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 346

(M+Na)⁺ = 370

- 116 -

Beispiel 180

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(methylaminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(methylaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

C₂₃H₂₀N₂O₄ (388.42)

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 387

(M+Na)⁺ = 411

Beispiel 181

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(dimethylaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₄H₂₂N₂O₄ (402.45)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 401

(M+Na)⁺ = 425

Beispiel 182

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-bromophenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-4-brom-benzoësäure in Pyridin.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₂₁H₁₆BrNO₃ (410.27)

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 408/410

- 117 -

Beispiel 183

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-hydroxymethyl-phenyl)-amid

1.0 g (1.8 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-(tert.butyl-diphenylsilanyloxymethyl)-phenyl]-amid werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 2 ml (2 mMol) Tetrabutylammoniumfluorid (1 molar in Tetrahydrofuran) 6 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester/Wasser verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Dichormethan/-Ethanol 0 bis 2 %) gereinigt.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

C₂₁H₁₉NO₂ (317.39)

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Toluol/Essigester/Eisessig = 50:45:5)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 316

(M+Na)⁺ = 340

Beispiel 184

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-hydroxymethyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-phenyl)-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

C₂₂H₁₉NO₄ (361.39)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 360

(M+Na)⁺ = 384

Beispiel 185

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N-methyl-N-tert.butoxycarbonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N-methyl-N-tert.butoxycarbonylamino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_2O_5$ (460.53)

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 459$

$(M+Na)^+ = 483$

Beispiel 186

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(N-tert.butoxycarbonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(N-tert.butoxycarbonylamino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (446.50)

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 445$

$(M+Na)^+ = 469$

Beispiel 187

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(phenylaminocarbonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(phenylaminocarbonylamino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

$C_{28}H_{23}N_3O_4$ (465.51)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 119 -

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 464$
 $(M+Na)^{+} = 488$

Beispiel 188

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(methylaminocarbonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(methylaminocarbonylamino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{23}H_{21}N_3O_4$ (403.44)

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 402$
 $(M+Na)^{+} = 426$

Beispiel 189

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-trifluormethyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 2-Amino-5-trifluormethyl-benzoësäure in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

$C_{22}H_{16}F_3NO_3$ (399.37)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 398$

Beispiel 190

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(phenylethylaminocarbonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(phenylethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

$C_{30}H_{27}N_3O_4$ (493.56)

- 120 -

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
Massenspektrum: (M-H)⁻ = 492

Beispiel 191

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(4-phenoxyphenylaminocarbonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(4-phenoxyphenylaminocarbonylamino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

C₃₄H₂₇N₃O₅ (557.61)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 556

Beispiel 192

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(benzylsulfonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(benzylsulfonylamino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

C₂₈H₂₄N₂O₅S (500.58)

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 499

Beispiel 193

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(pyridin-3-yl-aminocarbonylamino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-ethoxycarbonyl-4-(pyridin-3-yl-aminocarbonylamino)-phenyl]-amid und Natronlauge in Methanol.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C₂₇H₂₂N₄O₄ (466.50)

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

- 121 -

Massenspektrum: $(M-H)^- = 465$

Beispiel 194

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(carboxymethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(methoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

$C_{24}H_{20}N_2O_6$ (432.43)

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 1:4)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 431$

Beispiel 195

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-methyl-N-carboxymethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-methyl-N-methoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 6 % der Theorie,

$C_{25}H_{22}N_2O_6$ (446.46)

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 1:4)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 445$

Beispiel 196

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-benzyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-benzyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

$C_{29}H_{24}N_2O_4$ (464.52)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 122 -

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 463$
 $(M+Na)^{+} = 487$

Beispiel 197

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(pyrrolidin-1-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(pyrrolidin-1-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_3O_4$ (443.50)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 442$
 $(M+Na)^{+} = 466$

Beispiel 198

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-aminoethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(2-aminoethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ (417.46)

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 416$
 $(M+Na)^{+} = 440$

Beispiel 199

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-tert.-butoxycarbonylaminoethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Zu einer Lösung aus 0.1 g (0.24 mMol) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-aminoethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid, 0.25 ml 1 molarer Natronlauge und 1 ml Tetrahydro-

- 123 -

furan werden 60 mg (0.27 mMol) Di-tert.butyldicarbonat zugefügt und 2 Stunden gerührt. Das Tetrahydrofuran wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt, mit Zitronensäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

C₂₉H₃₁N₃O₆ (517.58)

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 516
(M+Na)⁺ = 540

Beispiel 200

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-phenylaminocarbonyl-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-phenylaminocarbonyl-phenyl)-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C₂₈H₂₂N₂O₄ (450.49)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 449

Beispiel 201

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[N-(2-methoxy-1-methyl-ethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

C₂₆H₂₆N₂O₅ (446.50)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 445

- 124 -

Beispiel 202

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-piperidin-1-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-piperidin-1-yl-amino-carbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_3O_4$ (457.53)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Toluol/Essigester/Eisessig = 50:45:5)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 456$

$M^+ = 457$

Beispiel 203

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-cyclopentyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-cyclopentyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{27}H_{26}N_2O_4$ (442.52)

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Toluol/Essigester/Eisessig = 50:45:5)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 441$

$M^+ = 457$

Beispiel 204

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

$C_{28}H_{28}N_2O_4$ (456.54)

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 455$

- 125 -

Beispiel 205

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-cyclopropyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-cyclopropyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₂₅H₂₂N₂O₄ (414.46)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 413

Beispiel 206

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

C₂₄H₁₉F₃N₂O₄ (456.42)

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 455

Beispiel 207

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(2-dimethylaminoethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[N-(2-dimethylaminoethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

C₂₆H₂₇N₃O₄ (445.52)

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 444

- 126 -

Beispiel 208

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-aminocarbonyl-phenyl]-amid}

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[N-(3-dimethylaminopropyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

$C_{27}H_{29}N_3O_4$ (459.55)

R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 458

Beispiel 209

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl-phenyl]-amid}

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[N-(2-methoxyethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_2O_5$ (432.48)

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 431

Beispiel 210

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-morpholin-4-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-morpholin-4-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_3O_5$ (459.50)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^-$ = 458

$(M+Na)^+$ = 482

- 127 -

Beispiel 211

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-cyclobutyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-cyclobutyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$C_{26}H_{24}N_2O_4$ (428.49)

R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 427$

Beispiel 212

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(4-methylpiperazin-1-yl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[N-(4-methylpiperazin-1-yl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_4O_4$ (472.55)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:7)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 471$

$(M+Na)^+ = 495$

$(M+H)^+ = 473$

Beispiel 213

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-methylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(2-methylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{23}H_{21}N_3O_4$ (403.44)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 402$

$(M+Na)^+ = 426$

Beispiel 214

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-benzoyl-hydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(2-benzoylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

C₂₉H₂₃N₃O₅ (493.52)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 492

Beispiel 215

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2,2-di-methyl-hydrazinocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N,N-dimethyl-hydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/-Wasser.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₂₄H₂₃N₃O₄ (417.46)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 416

(M+Na)⁺ = 440

Beispiel 216

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(1,2-di-methylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(1,2-dimethylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/-Wasser.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₂₄H₂₃N₃O₄ (417.46)

- 129 -

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 416$

$(M+Na)^{+} = 440$

Beispiel 217

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-prop-2-in-yl-aminocarbonyl)-phenyll-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-prop-2-in-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{25}H_{20}N_2O_4$ (412.44)

R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 411$

$(M+Na)^{+} = 435$

Beispiel 218

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-isobutylaminocarbonyl)-phenyll-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-isobutylaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{26}H_{26}N_2O_4$ (430.50)

R_f -Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: $(M-H)^{-} = 429$

$(M+Na)^{+} = 453$

Beispiel 219

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(pyridin-3-yl-methyl)-aminocarbonyl)-phenyll-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-(pyridin-3-yl-methyl)-

- 130 -

aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/-Wasser.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

C₂₈H₂₃N₃O₄ (465.51)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 464

Beispiel 220

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(2-methylthio-ethyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-(2-methylthio-ethyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/-Wasser.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₂O₄S (448.54)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 447

Beispiel 221

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(2-hydroxy-ethyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-(2-hydroxy-ethyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C₂₄H₂₂N₂O₅ (418.45)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 417

- 131 -

Beispiel 222

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-tert.-butoxycarbonylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(2-tert.butoxycarbonylhydrazino-carbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

C₂₇H₂₇N₃O₆ (489.53)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 488

Beispiel 223

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2,5-dihdropyrrol-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(2,5-dihdropyrrol-1-yl-carbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

C₂₆H₂₂N₂O₄ (426.47)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 425

(M+Na)⁺ = 449

Beispiel 224

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(allylaminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(allylaminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C₂₅H₂₂N₂O₄ (414.46)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

- 132 -

Massenspektrum: $(M-H)^- = 413$
 $(M+Na)^+ = 437$

Beispiel 225

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(3-hydroxy-1-propin-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(3-hydroxy-1-propin-yl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

$C_{24}H_{19}NO_4$ (385.42)

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 384$

Beispiel 226

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-benzyl-amino-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-benzylamino-phenyl]-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$C_{28}H_{24}N_2O$ (436.51)

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 49:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 435$

Beispiel 227

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-(2-dimethylaminoethyl)-amino)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

$C_{25}H_{27}N_3O_3$ (417.51)

- 133 -

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 1:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 416

Beispiel 228

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(6-carboxy-chinolin-5-yl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 5-Amino-6-carboxychinolin in Dimethylformamid unter Zusatz von Triethylamin und anschließender Umsetzung analog Beispiel 2 mit Lithiumhydroxid in Methanol/Wasser.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

C₂₄H₁₈N₂O₃ (382.42)

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 381

Beispiel 229

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-3-biphenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 31 aus trans-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäurechlorid und 3-Amino-biphenyl-4-carbonsäure in Pyridin unter Zusatz von 2-Dimethylamino-pyridin.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

C₂₇H₂₁NO₃ (407.47)

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 406

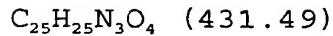
Beispiel 230

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-isopropylaminocarbonylamino)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-isopropylaminocarbonylamino)-amid und Kalilauge in Ethanol.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

- 134 -



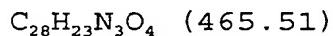
Massenspektrum: $(M-H)^- = 430$

Beispiel 231

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 34 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

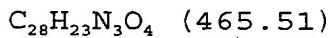
Massenspektrum: $(M-H)^- = 464$

Beispiel 232

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(pyridin-4-yl-methyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-(pyridin-4-yl-methyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 31 % der Theorie,



R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 464$

Beispiel 233

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-[N-(pyridin-3-yl-methyl)-N-methyl-amino]-carbonyl-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-[N-(pyridin-3-yl-methyl)-N-methyl-amino]-carbonyl]-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

- 135 -

Ausbeute: 51 % der Theorie,

C₂₉H₂₅N₃O₄ (479.54)

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 478

Beispiel 234

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(pyridin-4-yl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(N-(pyridin-4-yl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/-Wasser.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

C₂₇H₂₁N₃O₄ (451.48)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 450

M⁺ = 451

Beispiel 235

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[(1-methyl-piperidin-4-yl-methyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[(1-methyl-piperidin-4-yl-methyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser und anschließende Behandlung mit HCl.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

C₂₉H₃₁N₃O₄ x HCl (485.58/522.05)

R_f-Wert: 0.2 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5% Natriumchlorid = 6:4)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 484

(M+H)⁺ = 486

- 136 -

Beispiel 236

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[(1-tert.butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-amino-carbonyl]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[(1-tert.butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

C₃₃H₃₇N₃O₆ (571.67)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 570

Beispiel 237

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-carbonyl]-phenyl}-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)-carbonyl]-phenyl}-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

C₂₉H₂₉N₃O₄ (483.57)

R_f-Wert: 0.2 (Reversed Phase RP 8; Methanol/5% Natriumchlorid = 6:4)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 484

Beispiel 238

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(2-carboxy-ethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(2-methoxycarbonyl-ethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

- 137 -

$C_{25}H_{22}N_2O_6$ (446.46)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 445$

Beispiel 239

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[(1H-imidazol-4-ylmethyl)-aminocarbonyll-phenyl]-amid}

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[(1H-imidazol-4-ylmethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

$C_{26}H_{22}N_4O_4$ (454.48)

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 10:9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 453$

Beispiel 240

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(2-acetylaminooethyl)-aminocarbonyll-phenyl]-amid}

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-methoxycarbonyl-5-[N-(2-acetylaminooethyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Wasser.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_3O_5$ (459.50)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 458$

Beispiel 241

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(piperidin-4-yl-methyl)-aminocarbonyll-phenyl]-amid-trifluoracetat}

Hergestellt analog Beispiel 163 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-{2-carboxy-5-[N-(1-tert.butoxycarbonyl-piperidin-

- 138 -

4-yl-methyl)-aminocarbonyl]-phenyl}-amid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

C₂₈H₂₉N₃O₄ x CF₃COOH (471.58/585.58)

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 470

(M+H)⁺ = 472

Beispiel 242

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-pyrrolidino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-pyrrolidino-phenyl)-amid und Kalilauge in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₂O₃ (400.48)

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 49:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 399

Beispiel 243

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-isopropyl-amino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-isopropylamino-phenyl)-amid und Kalilauge in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C₂₄H₂₄N₂O₃ (388.47)

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 387

M⁺ = 388

Beispiel 244

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-propylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-propylamino-phenyl)-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{24}H_{24}N_2O_3$ (388.47)

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 387$

Beispiel 245

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-morpholino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-morpholino-phenyl)-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_2O_3$ (416.48)

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 415$

Beispiel 246

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-phenylamino-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-5-phenylamino-phenyl)-amid und Kalilauge in Methanol.

Ausbeute: 97% der Theorie,

$C_{27}H_{22}N_2O_3$ (422.49)

R_f -Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 421$

- 140 -

Beispiel 247

trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(3-dimethylamino-prop-1-in-yl)-phenyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-methoxycarbonyl-5-(3-dimethylamino-prop-1-in-yl)-phenyl]-amid und Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser.

Ausbeute: 82% der Theorie,

$C_{26}H_{24}N_2O_3$ (412.49)

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 411$

$(M+H)^+ = 413$

$M^+ = 412$

Beispiel 248

trans-3-(Isochinolin-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus trans-3-(Isochinolin-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-methoxycarbonyl-phenyl)-amid und Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser.

Ausbeute: 69% der Theorie,

$C_{20}H_{16}N_2O_3$ (332.36)

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 331$

$(M+H)^+ = 333$

$M+Na)^+ = 355$

Beispiel 249

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg

- 141 -

Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	200,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff, CaHPO₄, Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.

Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpresst.

Beispiel 250

Dragées, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	180,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpresst.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel 251Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg
Lysin	50,0 mg
Milchzucker	86,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,2 mg</u>
	350,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugesetzt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel 252Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff

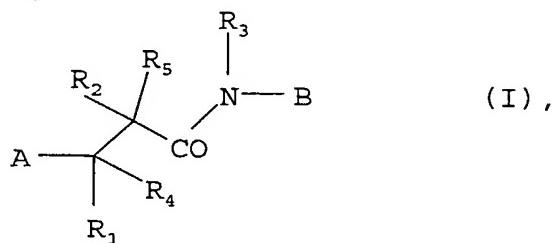
Wirkstoff	250,0 mg
Maisstärke	68,5 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	320,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verwendung der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe oder auch, wenn R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R_1 und R_2 zusammen eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-5} -Alkylgruppe,

R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe und die vorstehend erwähnten disubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Phenylvinylgruppe oder

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführ-

- 146 -

bare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbo-nyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazine-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-gruppe substituiert ist,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkinylgruppe,

durch eine Aminogruppe, durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, in der der Alkylteil jeweils in 2- oder 3-Stellung bezogen auf das Stickstoff-atom durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, durch eine N-Phenylamino-, N-(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe ersetzt sein kann,

- 147 -

durch eine Aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom

durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Vinyl-, Ethiyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe oder mit Ausnahme der 2-Stellung bezogen auf das Aminocarbonylstickstoffatom durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylthio-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₅₋₉-Azabicycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-gruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

durch eine gegebenenfalls am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkanoyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyrrolidino-, Pyrrolino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Carbonylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Sulfonylgruppe,

durch eine Amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-,

Phenylaminocarbonyl-, Phenoxyphenylaminocarbonyl-, Pyridylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe substituiert ist, wobei in vorstehend erwähnten Aminocarbonylgruppen ein vorhandenes Wasserstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

durch eine Dihydro-oxazolyl-, Dihydro-imidazolyl-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino- oder 2-Oxo-hexamethyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine durch eine Phenyl-, Hydroxymethyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Ethinylgruppe substituiert sein können, wobei

zusätzlich die vorstehend erwähnten mono- oder disubstituierten Phenylgruppen durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine oder zwei weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert und zwei o-ständige C₁₋₃-Alkoxygruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vor-

- 149 -

stehend erwähnten 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Furanylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

bedeuten, wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zusätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze, zur Hemmung der Telomerase.

2. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte n-C₁₋₃-Alkylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe und die vorstehend erwähnten disub-

- 150 -

stituierten Phenylgruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß

A keine Phenylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom, durch eine Methyl-, Pentyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Phenylgruppe oder durch zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert ist, wenn

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

und A keine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituiert ist, wenn

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und

- 151 -

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine Phenylvinylgruppe oder

R₁ zusammen mit A und dem dazwischen liegenden Kohlenstoffatom eine C₅₋₇-Cycloalkylidengruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine durch eine Carboxgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe, durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Formyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazine-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

- 152 -

durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, C_{3-7} -Cycloalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino-gruppe substituiert ist,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituierte $n-C_{2-3}$ -Alkoxy-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{2-3} -Alkinylgruppe,

durch eine Aminogruppe, durch eine N-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe, in der der Alkylteil jeweils in 2- oder 3-Stellung bezogen auf das Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, durch eine N-Phenylamino-, N-(Phenyl- C_{1-3} -alkyl)-amino- oder N-(Pyridyl- C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils ein Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine C_{1-7} -Alkylgruppe, welche in 2- bis 5-Stellung durch eine C_{1-3} -Alkoxy-, Cyano-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- oder Tetrazolylgruppe ersetzt sein kann,

durch eine Aminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom

durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Vinyl-, Ethinyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Imidazolyl-, Carboxy- oder Trifluormethylgruppe oder mit Ausnahme der 2-Stellung bezogen auf das Aminocarbonylstickstoffatom durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylthio-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkanoylamino- oder C_{1-5} -Alkoxycarbonylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{5-9} -Azabicycloalkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-gruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

durch eine gegebenenfalls am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkanoyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Pyrrolidino-, Pyrrolino-, Piperidino-, Morphinolino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Carbonylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morphinolino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe substituierte Sulfonylgruppe,

durch eine Amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Phenoxyphenylaminocarbonyl-, Pyridylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl-, Morphinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe, in denen zusätzlich ein vorhandenes Wasserstoffatom einer der vorstehend erwähnten Aminocarbonylgruppen durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

durch eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe,

durch eine Dihydro-oxazolyl-, Dihydro-imidazolyl-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino- oder 2-Oxo-hexamethylen-

- 154 -

iminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine durch eine Phenyl-, Hydroxymethyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Ethinylgruppe substituiert sein können, wobei

zusätzlich die vorstehend erwähnten mono- oder disubstituierten Phenylgruppen durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine oder zwei weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert und zwei o-ständige C₁₋₃-Alkoxygruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen monocyclischen Heteroarylgruppen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Tri-fluormethyl-, Phenyl- oder Furanylgruppe und durch eine weitere C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

und die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen zusätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Isomere und deren Salze.

- 155 -

3. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

B und R₂ bis R₅ wie im Anspruch 2 erwähnt definiert sind,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Nitrogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenylgruppe darstellt, wenn

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chroman- oder Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

- 156 -

eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrigen Heteroarylgruppen ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrigen Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Imino- gruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthalten und zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, welcher ebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

4. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder auch, wenn R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, R₁ und R₂ zusammen eine Methylenbrücke,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Methoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

- 157 -

eine durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen substituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine C₁₋₃-Alkylphenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome disubstituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit der Maßgabe daß

A keine Phenylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom, durch eine Methyl-, Pentyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Phenylgruppe oder durch zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituiert ist, wenn

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

und A keine Phenylgruppe darstellt, die durch eine Methyl- oder Phenylgruppe substituiert ist, wenn

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Naphthylgruppe,

eine Tetrahydronaphthylgruppe,

eine Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyridyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe und

B eine durch eine Carboxygruppe substituierte Cyclohexyl-, Trimethoxyphenyl-, Methylendioxyphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Thienyl-, Pyrazolyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe,

eine durch eine Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, Sulfo-, Tetrazolyl-, Methylsulfonylaminocarbonyl- oder Phenylsulfonylaminocarbonylgruppe substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxymethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Methylsulfonyloxy-, 2-Dimethylamino-ethoxy-, Carboxy-, Nitro-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,

durch eine Methylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Cyclopentylamino-, Pyrrolidino- oder Piperidino-gruppe substituiert ist,

durch eine Amino-, N-Methyl-amino- oder N-(2-Methoxyethyl)-aminogruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom

durch eine C₁₋₇-Alkyl- oder Phenylgruppe,

durch eine Ethylgruppe, die in 1- oder 2-Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert ist,

durch eine C₂₋₄-Alkylgruppe, die endständig durch eine Methoxy-, Cyano-, Dimethylamino- oder Tetrazolylgruppe substituiert ist,

durch eine Acetyl-, Benzoyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, wobei der Aminocarbonylteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils zusätzlich durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenoxyphenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom

durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Pyridyl-, Pyridylmethyl- oder Methoxygruppe,

durch eine Methylgruppe, die durch eine Vinyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, C₇₋₉-Azabicycloalkyl-, Carboxy- oder Imidazolylgruppe oder durch eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Methyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Piperidin-4-yl-Gruppe substituiert ist,

durch eine geradkettige oder verzweigte C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Methylthio-, Amino-, Acetylamino-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-amino-, Carboxy-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl oder Dimethylamino-gruppe substituiert ist,

durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-Methyl-piperazino-, Amino- oder Methylaminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnte Amino- und Methylaminogruppe jeweils am Aminstickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl-, Acetyl-, Benzoyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

- 160 -

durch eine Dihydro-oxazolyl-, Dihydro-imidazolyl-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino- oder 2-Oxo-hexamethylen-iminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe substituierte Imidazolyl- oder 4-Methyl-imidazolylgruppe, an die zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder Furanylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe, die zusätzlich durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

durch eine durch eine Phenyl-, Hydroxymethyl- oder Dimethylaminogruppe substituierte Ethinylgruppe, wobei

zusätzlich die vorstehend erwähnten mono- oder disubstituierten Phenylgruppen durch ein weiteres Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine oder zwei weitere Methyl- oder Methoxygruppen substituiert sein können,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

5. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylengruppe, wenn R₄ und R₅ gleichzeitig jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

R₃ ein Wasserstoffatom,

- 161 -

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Trifluormethylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit der Maßgabe, daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome oder C₁₋₄-Alkylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, keine 4-Biphenyl- oder Pentylphenylgruppe darstellt, wenn

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
R₂ ein Wasserstoffatom,
R₃ ein Wasserstoffatom,
R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder
R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und
B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

eine Naphthylgruppe,

eine Chromengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine Benzothienylgruppe und

B eine Phenyl-, Naphthyl-, Thienyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch eine Carboxygruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

- 162 -

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinogruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkinylgruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe,

durch eine C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, N-(Pyridinylmethyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidinoaminocarbonyl- oder Piperidino-aminocarbonylgruppe und

zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom, durch eine weitere C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

6. Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ eine Methylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

A eine durch zwei Chlor- oder Bromatome oder durch ein Chloratom und ein Bromatom substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, 2-Oxo-chromen- oder Benzothienylgruppe mit der Maßgabe, daß

A keine Phenylgruppe, die durch Halogenatome disubstituiert ist, darstellt, wenn

R₁ eine Methylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₄ und R₅ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und

B eine Carboxyphenyl- oder Methoxycarbonylphenylgruppe darstellen,

und B eine 2-Carboxy-phenyl-, 2-Carboxy-thienyl- oder 2-Carboxy-pyridinylgruppe bedeuten, wobei die vorstehend erwähnte 2-Carboxy-phenylgruppe zusätzlich im Phenylkern

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy- oder Morpholinogruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte n-C₂₋₃-Alkoxygruppe,

durch eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituierte N-Methyl-N-(n-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Imidazolyl- oder Pyrazolylgruppe,

- 164 -

durch eine C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, N-(Pyridinylmethyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidinoaminocarbonyl- oder Piperidino-aminocarbonylgruppe und

zusätzlich durch ein weiteres Fluoratom oder durch eine weitere Methoxygruppe substituiert sein kann,

deren Isomere und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2:

- (1) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
- (2) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid,
- (3) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-fluor-phenyl)-amid,
- (4) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-difluor-phenyl)-amid,
- (5) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-5-fluor-phenyl)-amid,
- (6) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methoxy-5-methyl-phenyl)-amid,
- (7) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
- (8) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-dimethylamino-phenyl)-amid,

- 165 -

- (9) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-hydroxy-phenyl)-amid,
- (10) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(3-carboxy-thio-phen-4-yl)-amid,
- (11) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-phenyl]-amid,
- (12) trans-3-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
- (13) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(imidazol-1-yl)-5-fluor-phenyl]-amid,
- (14) trans-3-(Benzthiophen-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
- (15) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-amid,
- (16) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-4-(2-N,N-dimethylamino-ethyloxy)-phenyl]-amid,
- (17) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(4-carboxy-pyridin-3-yl)-amid,
- (18) trans-3-(3,4-Dichlorphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-amid,
- (19) trans-3-(3-Chlor-4-bromphenyl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-phenyl)-amid,
- (20) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-methyl-phenyl)-amid,

- 166 -

(21) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-fluor-phenyl)-amid,

(22) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(propylaminocarbonyl)-phenyl]-amid,

(23) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(pyrrolidin-1-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-amid,

(24) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-[2-carboxy-5-(N-(pyridin-3-yl-methyl)-aminocarbonyl)-phenyl]-amid,

(25) trans-3-(Naphth-2-yl)-but-2-ensäure-N-(2-carboxy-6-chlor-phenyl)-amid

sowie deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 7.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer Hemmwirkung auf die Telomerase,

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 2 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

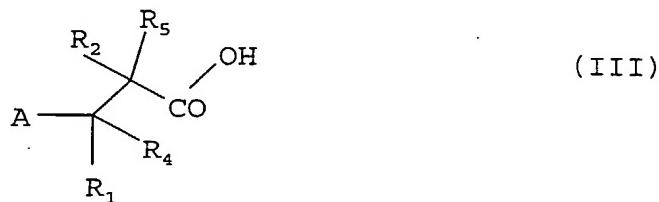
12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. ein Amin der allgemeinen Formel



in der

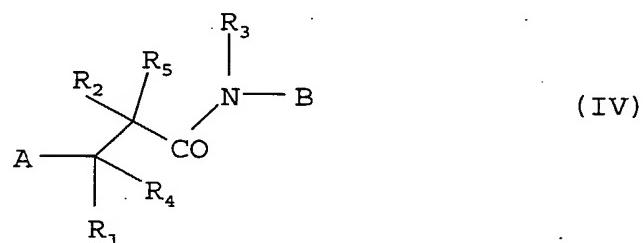
R_3 und B wie in den Ansprüchen 2 bis 7 erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 und A wie in den Ansprüchen 2 bis 7 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert wird oder

b. zur Herstellung eines Carbonsäureamids der allgemeinen Formel I, das eine Carboxygruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_5 , A und B mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 2 bis 7 erwähnt definiert sind, daß A oder B oder A und B eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthalten, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält übergeführt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Hydroxygruppe enthält, mittels eines Sulfonylhalogenids in eine entsprechende Sulfonyloxyverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, mittels Stickstoffwasserstoffsäure in eine entsprechende Tetrazolylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe mit einem basischen Wasserstoffatom enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechend acyierte Verbindung oder in eine entsprechende Pro-Drug-Verbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, in eine Verbindung, die eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält, übergeführt wird und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine oder zwei Carboxygruppen enthält, mittels Reduktion in eine Verbindung, die eine oder zwei Hydroxymethylgruppen enthält, übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Isomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung

- 169 -

in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.